Module de génétique

Dr Boudiaf Benaferi R.

HEREDITE MONOFACTORIELLE (MONOGENIQUE)

I/ GENERALITES :

L'hérédité monofactorielle s'intéresse aux caractères déterminés par la présence d'un allèle spécifique dans un locus donné sur un seul ou sur une paire de chromosomes.

Le mode de transmission d'un caractère monogénique dépend de **deux** facteurs essentiels :

→ la localisation du locus sur un autosome ou sur un chromosome sexuel.

→ la force d'expression du gène : il peut être DOMINANT ou RECESSIF.

Chez l'Homme, espèce DIPLOÏDE, les gènes sont, en général, transmis selon les lois de MENDEL.

De nombreuses maladies sont transmises selon le mode mendelien, ce sont les MALADIES MONOGENIQUES HEREDITAIRES.

Du fait des progrès technologiques, on découvre de plus en plus de maladies génétiques. Ce nombre est passé de 1500 en 1966 à plus de 7000 de nos jours.

Les maladies monogéniques sont réparties, par ordre décroissant de fréquence, en :

-maladies autosomiques dominantes.

-maladies autosomiques récessives.

-maladies liées au chromosome X.

-maladies de l'ADN mitochondriales.

-maladies liées au chromosome Y.

II / ETUDE DE LA TRANSMISSION DES MALADIES MONOGENIQUES :

En génétique humaine, pour des raisons éthiques, on ne peut pas provoquer de mutations, réaliser des lignées pures et conduire des croisements selon un plan expérimental (mendel, drosophiles…).

Donc pour étudier la transmission d'un caractère ou d'une maladie au sein d'une famille ou d'une population on a recours à **L'ARBRE GENEALOGIQUE** ou au **PEDIGREE** (pied de grue).

Le mode de transmission d'une maladie sera déduit de la répartition des sujets sains et des sujets malades au sein d'une même famille.

En génétique humaine l'allèle muté est appelé ALLELE MORBIDE, DELETERE ou PATHOLOGIQUE.

1- MALADIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES :

a- MODE DE TRANSMISSION :

Dans le cas d'une maladies autosomique dominante gouvernée par un locus à 2allèles (**A,a**) c-a-d le gène possède deux formes allèliques ; la forme **a** correspond au gène normal (sauvage) et la forme **A** correspond au gène morbide (muté).

Les individus homozygotes **AA** et hétérozygotes **Aa** sont malades alors que les personnes **aa** sont saines.

Dans les maladies autosomiques dominantes, il suffit qu'un individu soit hétérozygote pour l'allèle muté pour qu'il soit atteint de la maladie.

Exemple :

Etude du cas le plus fréquent :

union d'une personne malade hétérozygote (A,a) et une personne saine (a,a)

A/a x a/a

Malade **Sain**

DESCENDANCE DE L'UNION

Parent sain / Parent malade	a	a
A	**A/a malade**	**A/a malade**
a	**a/a sain**	**a/a sain**

Pour chaque enfant issu de cette union, il y a une probabilité de 50 % pour qu'il soit malade et une probabilité de 50 % pour qu'il soit sain.

Plusieurs autres unions sont possibles : A/A X a/a , A/a X A/a ....

REMARQUE :

Chaque grossesse est un phénomène indépendant, non influencé par les grossesses précédentes.

b- CRITERES DE RECONNAISSANCES D'UNE MALADIE AUTOSOMIQUE DOMINANTE :

Ce sont les maladies les plus faciles à identifier.

Les critères sont :

1- La maladies apparait à chaque génération et atteint les deux sexes avec les mêmes proportions. (TRANSMISSION VERTICALE).
2- Un individu atteint a un parent atteint.
3- Un individu sain ne transmet pas la maladie.
4- Un homme peut transmettre la maladie à son fils.
5- La maladie est transmise dans un cas sur deux.

REMARQUE :

Il arrive qu'une maladie autosomique dominante apparaisse par NEOMUTATION.

En analysant l'arbre généalogique d'un sujet malade on ne retrouve pas la maladie chez ses parents et ses grands parents (les ascendants).

EXP : ACHONDROPLASIE.

c- EXEMPLES DE MALADIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES :

- Chorée de Huntington.
- Neurofibromatose de Von Recklinghausen.
- Achondroplasie.
- Hypercholestérolémie familiale.
- Brachydactylie.

d- FACTEURS INFLUENCANTS LA TRANSMISSION CLASSIQUE DES MALADIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES :

1- PENETRANCE INCOMPLETE :

Dans certains cas, un individu phénotypiquement sain peut être porteur d'une maladie autosomique dominante, on dit alors que la pénétrance de la maladie est incomplète.

La pénétrance d'une maladie est la probabilité qu'un individu **Aa** soit malade.

C'est : $\frac{\text{LE NOMBRE D'HETEROZYGOTES MALADES}}{\text{LE NOMBRE TOTAL D'HETEROZYGOTES}}$

EXP : BRACHYDACTYLIES.

La pénétrance peut varier avec l'âge :

EXP : dans la maladie de Huntington :

La pénétrance est de 1 (100 %) à 70 ans.

Elle est de 0,5 (50 %) à 40 ans.

Et elle est de 0 à la naissance.

2- EXPRESSIVITE VARIABLE :

Certaines maladies présentent des signes variables.

EXP : LA POLYDACTYLIE.

Un individu peut présenter 6 doigts soit au niveau d'une main ou les deux et/ou 6 orteils au niveau d'un pied ou les deux……….Tous les cas de figures peuvent se présenter.

3- ANTICIPATION D'UNE MALADIE :

On dit qu'il y a anticipation lorsqu'une maladie se manifeste, au cours des générations, chez des sujets de plus en plus jeunes et le plus souvent avec une pathologie aggravée.

On retrouve ce critère dans les maladies qui sont dues à des mutations instables. Exp : DYSTROPHIE MYOTONIQUE DE STEINERT.

4- MOSAÏCISME GERMINAL :

La présence d'une double population de cellules germinales, certaines étant porteuses d'une mutation, d'autres étant normale.

Si cette mutation est absente des cellules somatiques, la maladie ne s'exprimera pas chez le parent porteur mais pourra être transmise à sa descendance.

Ce concept est d'une grande importance en conseil génétique puisqu'il signifie que des parents indemnes peuvent avoir plus d'un enfant porteur d'une apparente néo-mutation.

2- MALADIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES :

a- MODE DE TRANSMISSION :

Dans ce cas, il faut que l'individu soit homozygote pour l'allèle pathologique (A/A) pour qu'il soit malade.

Les homozygotes a/a et les hétérozygotes A/a sont phénotypiquement sains.

Les hétérozygotes A/a sont appelés porteurs sains.

La combinaison la plus fréquente pour qu'il y ait apparition de la maladie est :

A/a X A/a (exp :mariage consanguin)

Porteur Porteur

DESCENDANCE DE L'UNION

Porteur sain \ Porteur sain	**A**	**a**
A	**A/A** **malade**	**A/a** **Porteur sain**
a	**A/a** **Porteur sain**	**a/a** **sain**

75 % non malades dont 50 % porteurs sains.

Et 25 % de malades.

Les autres unions possibles : A/a X a/a , A/A X a/a..........

b- CRITERES DE RECONNAISSANCE D'UNE MALADIE AUTOSOMIQUE RECESSIVE :

1- Les deux parents et les enfants d'un sujet atteint sont généralement sains (saut de génération, transmission horizontale)
2- Les deux sexes sont atteints de façon égale.
3- Le risque de récurrence pour chaque frère ou sœur du sujet atteint est de 25%.
4- La notion de consanguinité est parfois retrouvée surtout si le gène de la maladie est rare dans la population générale.

REMARQUE :

Il est important de savoir que la fréquence des sujets porteurs sains d'une maladie autosomique récessive donnée est nettement plus élevée que la fréquence des personnes malades donc homozygotes.

c- EXEMPLES DE MALADIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES :

- ▶Fibrose kystique (mucoviscidose).
- ▶Maladie de Tay Sachs.
- ▶Anémie falciforme (drépanocytose).
- ▶Phénylcétonurie.
- ▶Albinisme.

3- LA CODOMINANCE :

La dominance et la récessivité sont des concepts relatifs. La récessivité complète d'un gène n'est pas un phénomène constant. Parfois les deux allèles déterminants un caractère possèdent la même force et participent tous les deux à l'expression du caractère observé.

Dans ce cas on observe l'apparition dans la descendance de 3 phénotypes différents correspondants à 3 génotypes :

- 25 % d'homozygotes pour le premier allèle.
- 50 % d'hétérozygotes.
- 25 % d'homozygotes pour le deuxième allèle.

Les deux allèles s'expriment entièrement chez les individus hétérozygotes, les gènes sont dits co-dominants.

Exemple : système sanguin ABO (en détail en TD).

2ème exemple LA THALASSEMIE :

C'est une anémie congénitale due à un défaut quantitatif dans la synthèse de l'hémoglobine.

Les patients homozygotes ont une anémie sévère d'évolution grave (maladie de Cooley). Les patients hétérozygotes ont des signes cliniques plus discrets ou absents. Le diagnostic est le plus souvent biologique (électrophorèse de l'hémoglobine).

Le mode de transmission du gène est semblable à celui d'un gène autosomique dominant s'il s'agit d'un mariage entre un sujet sain et un hétérozygote.

La transmission du gène est de type récessif si l'union a lieu entre deux hétérozygotes.

4 - MALADIES LIEES AU CHROMOSOME X :

Dans l'espèce humaine le sexe génétique est déterminé ainsi :

2 chromosomes X pour le sexe féminin.

1 chromosome X et un chromosome Y pour le sexe masculin.

Les chromosomes sexuels (X et Y) ont une constitution particulière. Souvent les gènes situés sur le chromosome X n'ont pas d'allèles correspondants sur le chromosome Y. Pour cette raison, l'hérédité des chromosomes sexuels diffère de l'hérédité des autosomes.

→ l'homme est dit hémizygote pour les gènes retrouvés sur le chromosome X.

→ la femme peut être homozygote ou hétérozygote pour ces gènes qui peuvent être dominants ou récessifs.

Bien qu'il existe deux gonosomes X chez la femme, un seul des chromosomes est actif du fait du phénomène de **LYONISATION** :le chromosome X fonctionnel, dans chaque cellule, peut être, de façon aléatoire, d'origine paternelle ou d'origine maternelle, d'où la variabilité d'expression d'une maladie donnée liée à l' X chez la femme.

A/ MALADIES RECESSIVES LIEES AU CHROMOSOME X :

Ce sont les plus fréquentes des maladies liées aux chromosomes sexuels.

Leurs critères sont les suivants :

1- L'incidence de la maladie est beaucoup plus fréquente chez l'homme que chez la femme (sauf si mariage consanguin →homozygotie ou phénomène de lyonisation chez les femmes hétérozygotes).
2- Le gène responsable de la maladie est transmis à partir d'un homme atteint à toutes ses filles. Le fils de chacune de ces filles à 50 % de chance d'hériter le gène.
3- Le gène n'est jamais directement transmis d'un père à son fils.
4- Le gène peut être transmis par une série de femmes porteuses (vectrices). Dans une famille, les hommes atteints sont reliés par les femmes (du côté maternel).
5- Les femmes hétérozygotes sont habituellement saines mais certaines peuvent exprimer la maladie avec une sévérité variable (phénomène de lyonisation).

Mariage entre un homme atteint et une femme saine

X*/ Y x X /X **X* :délétère**

DESCENDANCE DE L'UNION

Femme saine / homme malade	X	X
X*	X*/X	X*/X
Y	X/Y	X/Y

TOUTES LES FILLES SONT VECTRICES ET TOUS LES GARCONS SONT SAINS

Mariage entre un homme sain et une femme porteuse

X/ Y x X*/X X* : délétère

DESCENDANCE DE L'UNION

Femme port / homme sain	X*	X
X	X*/X	X/X
Y	X*/Y	X/Y

FILLES : 50 % porteuses, 50 % saines GARCONS : 50 % atteints, 50 % sains

EXEMPLES DE MALADIES : (voir tableau en annexe pour les détails)

- Hemophilie.
- Dystrophie musculaire de Duchenne.
- Daltonisme.

B/ MALADIES DOMINANTES LIEES A L'X :

Les critères sont :

1- Un homme atteint épousant une femme saine auront dans leur descendance : des fils sains et des filles toutes atteintes.
2- La descendance des hommes et de femmes atteintes ont 50 % de chance d'hériter la maladie. Ceci est identique à ce qu'on observe dans un arbre généalogique d'une maladie autosomique dominante.
3- Pour certains phénotypes rares, les femmes semblent deux fois plus atteintes que les hommes mais elles ont plutôt une expression atténuée du phénotype qui est létal pour l'homme (exp : syndrome de Rett).

Exp de maladie : rachitisme hypophosphatémique (résistant à la vit D).

5-MALADIES LIEES AU CHROMOSOME Y : (TRANSMISSION HOLANDRIQUE)

C'est des maladies qu'on retrouve que chez les hommes. Elles sont transmises de père en fils.

Exp de maladie :

Hypertrichose des oreilles : les hommes atteints présentent de longs poils au niveau des pavillons de l'oreille. C'est une anomalie fréquente en Inde et se manifeste vers l'âge de 18ans.

6-NOTION DE GENE LETAL :

Un gène est considéré comme létal s'il entraine la mort de l'individu qui le reçoit (avortement) ou sa stérilité.

Exp :

→ Dystrophie musculaire de Duchenne : les hommes atteints décèdent généralement vers l'âge de 20 ans et sont stériles. Ont dit donc que la maladie de Duchenne est létale pour l'homme.

→ Le syndrome de Rett : c'est une forme de retard mental qu'on retrouve quasi exclusivement chez la fille car les garçons atteints meurent dans la période périnatale et les filles atteintes sont stériles donc le syndrome de Rett est létal pour l'homme et pour lafemme.